



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Application No. : 09/381,372 Confirmation No. : 3875
First Named Inventor : Toshikazu KAWAI
Filed : September 20, 1999
TC/A.U. : 1621
Examiner : R. Keys

Docket No. : 038788.48236
Customer No. : 23911

Title : Process for Purifying Fluoromethyl 1,1,1,3,3,3-
Hexafluoroisopropyl Ether

CLAIM OF PRIORITY UNDER 35 U.S.C. § 119

Mail Stop AMENDMENT

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

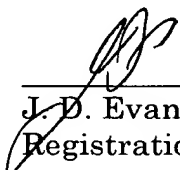
Sir:

The benefit of the filing date of prior foreign application No. JP 10/051096, filed in Japan on March 3, 1998, is hereby requested and the right of priority under 35 U.S.C. § 119 is hereby claimed.

In support of this claim, submitted herewith is a duly certified copy of the original foreign application.

Respectfully submitted,

January 22, 2007



J. D. Evans

Registration No. 26,269

CROWELL & MORING LLP
Intellectual Property Group
P.O. Box 14300
Washington, DC 20044-4300
Telephone No.: (202) 624-2500
Facsimile No.: (202) 628-8844
JDE:moi
Doc. No. 2943958

日本国特許庁

JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application:

1998年 3月 3日

出願番号
Application Number:

平成10年特許願第051096号

パリ条約による外国への出願
に用いる優先権の主張の基礎
となる出願の国コードと出願

country code and number
of your priority application,
used for filing abroad
under the Paris Convention, is

J P 1 9 9 8 - 0 5 1 0 9 6

願 人
Applicant(s):

セントラル硝子株式会社

CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

2006年 7月27日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

中 嶋



【書類名】 特許願

【整理番号】 98K904

【提出日】 平成10年 3月 3日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C 43/12
C07C 41/38

【発明の名称】 フルオロメチル- 1, 1, 1, 3, 3, 3 -ヘキサフル
オロイソプロピルエーテルの精製方法

【請求項の数】 5

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県川越市今福中台 2 8 0 5 番地 セントラル硝子株
式会社化学研究所内

【氏名】 河合 俊和

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県川越市今福中台 2 8 0 5 番地 セントラル硝子株
式会社化学研究所内

【氏名】 河村 松江

【特許出願人】

【識別番号】 000002200

【氏名又は名称】 セントラル硝子株式会社

【代表者】 岡▲崎▼ ▲広▼太郎

【代理人】

【識別番号】 100108671

【弁理士】

【氏名又は名称】 西 義之

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 013837

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9701190

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 フルオロメチルー1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテルの精製方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 少なくとも1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールを含むフルオロメチルー1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテルを塩基性水溶液と接触させて処理する精製方法であって、塩基性水溶液が塩基性物質／1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールの当量比（「当量」は、「1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールを一塩基酸とした酸塩基当量」をいう。）が1以上の量の塩基性物質を含む塩基性水溶液であることを特徴とするフルオロメチルー1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテルの精製方法。

【請求項2】 処理を0～60℃で行うことを特徴とする請求項1記載のフルオロメチルー1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテルの精製方法。

【請求項3】 塩基性水溶液が、アルカリ金属またはアルカリ土類金属から選ばれた金属の水酸化物、酸化物、または炭酸塩を含む水溶液である請求項1～2記載のフルオロメチルー1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテルの精製方法。

【請求項4】 塩基性水溶液が0.001～20重量%の濃度である請求項1～3記載のフルオロメチルー1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテルの精製方法。

【請求項5】 少なくとも1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールを含むフルオロメチルー1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテルを塩基性水溶液と接触させて処理する精製方法であって、処理が無機酸根の実質的に存在しない系中において行われることを特徴とする請求項1～4記載のフルオロメチルー1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテルの精製方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】**【発明の属する技術分野】**

本発明は、医薬、特に吸入麻酔薬として広く利用されているフルオロメチルー1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテルの精製方法に関する。

【0002】**【従来技術】**

従来、フルオロメチルー1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテルは使用上安全な吸入麻酔薬として広く利用されている。その製造方法はUSP 4, 250, 334号明細書に詳しく述べられ、濃硫酸、フッ化水素をパラホルムアルデヒドに添加し、この反応混合物を加熱したところへ1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールを滴下する方法で発生するガスを捕集すると、目的とする生成物の他に未反応の1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコール、副生したホルマールとアセタール等が有機副生成物として回収される。

【0003】

また、WO 97/25303号公開公報には、ビスフルオロメチルエーテルと1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールと硫酸を混合することでフルオロメチルー1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテルが未反応のビスフルオロメチルエーテルやアセタールとともに得られることが記載されている。

【0004】

これらの製造方法において、原料である1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールは目的生成物とほぼ同じ沸点(約58.6℃)を持つため、反応条件により多寡の違いはあるものの回収有機物には含まれるものと考えられる。

【0005】

しかしながら、有機物精製方法として最も一般的な蒸留法では、沸点がほぼ同じであるため分離は困難であり、凝固点の違い(-68℃と-3.3℃)を利用

した析出法によっても分離できず、また、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールは水とどの様な割合にでも溶解しうる水溶性物質であるにも拘わらず、水での洗浄では十分に除去することができない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

蒸留によっても、水洗浄によっても十分に除去できないフルオロメチル-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテル中の1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールの濃度を医薬品として許容される濃度以下に低下させる。

【0007】

【解決するための具体的手段】

本発明者らは、かかる従来技術の問題点に鑑み、有用なフルオロメチル-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテルに悪影響を及ぼす事無く、実質的に1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールを含まないフルオロメチル-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテルを得る精製方法につき鋭意検討した結果、フルオロメチル-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテルに含まれる1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールは塩基性水溶液と接触させることにより効率的に除去されることを見出し本発明に到達した。

【0008】

すなわち、本発明は、少なくとも1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールを含むフルオロメチル-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテルを塩基性水溶液と接触させて処理する精製方法であって、塩基性水溶液が塩基性物質／1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールの当量比（「当量」は、「1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールを一塩基酸とした酸塩基当量」をいう。以下同じ。）が1以上の量の塩基性物質を含む塩基性水溶液であることを特徴とするフルオロメチル-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテルの精製方法である。

【0009】

本発明の精製方法により得られた実質的に1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールを含まないフルオロメチル-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテルは、必要に応じて蒸留での分離困難な他の成分などを除去し、次いで蒸留することでフルオロメチルヘキサフルオロイソプロピルエーテルより低沸点または高沸点を有する成分を分離して、高純度のフルオロメチル-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテルとすることができる。しかし、予め蒸留により精製してあるため1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコール以外の不純物を含まない場合には、本発明の方法の後に蒸留は必要としないことがある。

【0010】

本発明において1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールを除去するために使用する塩基性水溶液は、塩基性物質の水溶液からなっている。塩基性物質としては、水溶液として塩基性を示す物質であるので特に限定されないが、アルカリ金属またはアルカリ土類金属から選ばれた金属、その水酸化物、酸化物、または炭酸塩が使用できる。アルカリ金属とは、リチウム、ナトリウム、カリウム、ルビジウム、セシウムであり、アルカリ土類金属とは、マグネシウム、カルシウム、ストロンチウム、バリウムである。好ましい塩基性物質としては、具体的には、水酸化ナトリウム、酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、酸化カリウム、炭酸カリウム、水酸化リチウム、酸化リチウム、炭酸リチウム、水酸化ルビジウム、酸化ルビジウム、炭酸ルビジウム、水酸化セシウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化ストロンチウム、水酸化バリウムなどである。これらの塩基性物質から選ばれた一種もしくは二種以上を組み合わせ使用することもできる。これらのうち水酸化ナトリウム、水酸化カリウムが最も好適に用いられる。

【0011】

塩基性水溶液の濃度は、フルオロメチル-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテルに含まれる1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールの含有量によって調整することが好ましく、「高濃度

」、すなわち、1重量%程度以上である場合には、0.01～20重量%程度のものが好ましい。塩基性物質の含有量が0.01重量%に満たない濃度でも処理効果は満足すべきものであるが、塩基性水溶液の量が多くなり装置上から好ましくない。また、20重量%を超えると僅かではあるがフルオロメチルー1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテルと反応することがあり好ましくない。

【0012】

一方、被処理フルオロメチルー1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテルに含まれる1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールの含有量が、「低濃度」、すなわち、1重量%程度以下である場合には、塩基性水溶液の濃度は0.001～20重量%程度のものであるが、0.01～5重量%程度のものが好ましく、0.01～3重量%程度のものがより好ましい。塩基性物質の含有量が0.01重量%に満たない濃度でも処理効果は満足すべきものであるが、塩基性水溶液の量が多くなり装置上から好ましくない。また、20重量%を超えると僅かではあるがフルオロメチルー1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテルと反応することがあり好ましくない。

【0013】

また、塩基性水溶液に含まれる塩基性物質の量はフルオロメチルー1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテルに含まれる1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールの含有量によって調整することが必要であるが、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコール1当量に対し1当量以上であって、1～10当量程度が好ましく、1～3当量程度がより好ましい。フルオロメチルー1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテルに含まれる1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールの含有量が「低濃度」の場合は、塩基性物質／1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールの当量比を1～2程度の実質上当量とすることが1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールの含有量を低下させる観点から好ましく、その上、本発明の方法

からなる工程に続く工程の簡略化の点からも好ましい。上記において、フルオロメチルー 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテル中に酸が存在する場合には、その中和に要する塩基性物質の付加量が必要となる。

【0014】

本発明の精製方法を行う温度は 0～60℃程度であるが、通常特に加熱または冷却する必要はなく、10℃～50℃程度のいわゆる室温で行えばよい。60℃をこえると僅かではあるがフルオロメチルー 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテルの分解を惹き起こすことがあるため好ましくない。処理圧力は処理結果には特に効果を持たないので任意の圧力でよいが、通常 1～10 kg/cm²で行なう。

【0015】

本発明の方法は、実質的に 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールを含まない（1 ppm以下の含有量をいう。本明細書において同じ。）フルオロメチルー 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテルを得ることを目的とすることから見て、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールの含有量が高い場合には、前もって塩基性物質／1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールの当量比が 1 以上の量の塩基性物質を含む塩基性水溶液と接触させて処理して「低濃度」に調整した上で、さらに塩基性物質／1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールの当量比が 1 以上の量の塩基性物質を含む低濃度塩基性水溶液と接触させて処理することが好ましい。

【0016】

本発明の精製方法は、少なくとも 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールを含むフルオロメチルー 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテルを塩基性水溶液と接触させて処理する精製方法であるが、この処理は無機酸根の実質的に存在しない系中において行うことが好ましい。ここで無機酸根とは、反応もしくはその後処理工程において添加・使用された結果混入する可能性のある硫酸、フッ酸などの無機酸根をいうが他の酸根であってもよい。したがって、本発明の精製方法は、予め少なくとも酸性物質を除

いておいた1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールを含むフルオロメチル-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテルに対して適用するのが特に好適である。また、ここで「実質的に存在しない」とは前記した反応もしくはその後処理工程で使用された結果混入する可能性のある酸根が水または塩基性水溶液による洗浄で除去された結果殆ど存在しないことをいい、完全に酸根がないことは要しない。

【0017】

本発明の方法は気-液または液-液接触による処理であるので、この様な処理の効率を高めるために使用される慣用の手段は適宜選択して使用できる。例えば、攪拌、スパージャー、ラインミキサー、ポンプ循環などが挙げられるがこれらに限定されない。

【0018】

本発明を実施例をもって詳細に説明するが、本発明の実施態様はこれに限られない。

【0019】

【実施例】

〔実施例1〕

還流冷却器と攪拌機を備えた300mlのフラスコに10重量%の1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールを含むフルオロメチル-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテル100gをいれ、そこへ95gの5重量%水酸化ナトリウム水溶液を加え、35℃に保ちながら20分間攪拌した。水酸化ナトリウム/1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールの当量比は2であった。攪拌を止めて二層として下層の有機物をガスクロマトグラフで分析したところ0.1重量%の1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールが含まれていた。この時、ガスクロマトグラムには新たな物質は見られなかった。

【0020】

〔実施例2〕

還流冷却器と攪拌機を備えた300mlのフラスコに10重量%の1, 1, 1

、3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールを含むフルオロメチルー1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテル100 gをいれ、そこへ126 gの5重量%炭酸ナトリウム (Na_2CO_3) 水溶液を加え、35℃に保ちながら20分間攪拌した。炭酸ナトリウム/1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールの当量比は2であった。攪拌を止めて二層として下層の有機物をガスクロマトグラフで分析したところ0.8重量%の1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールが含まれていた。この時、ガスクロマトグラムには新たな物質は見られなかった。

【0021】

〔実施例3〕

還流冷却器と攪拌機を備えた300 mlのフラスコに0.25重量%の1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールを含むフルオロメチルー1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテル100 gをいれ、そこへ71 gの0.1重量%水酸化ナトリウム水溶液を加え、35℃に保ちながら3時間攪拌した。水酸化ナトリウム/1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールの当量比は1.2であった。攪拌を止めて二層として下層の有機物をガスクロマトグラフで分析したところ1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールは検出限界 (1 ppm) 以下であった。この時、ガスクロマトグラムには新たな物質は見られなかった。

【0022】

〔比較例1〕

還流冷却器と攪拌機を備えた300 mlのフラスコに10重量%の1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールを含むフルオロメチルー1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテル100 gをいれ、そこへ95 gの純水を加え、35℃に保ちながら20分間攪拌した。攪拌を止めて二層として下層の有機物をガスクロマトグラフで分析したところ3.4重量%の1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールが含まれていた。この時、ガスクロマトグラムには新たな物質は見られなかった。

【0023】

〔比較例 2〕

還流冷却器と攪拌機を備えた 300 ml のフラスコに 0.25 重量%の 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールを含むフルオロメチルー 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテル 100 g を入れ、そこへ 71 g の純水を加え、35℃に保ちながら 3 時間攪拌した。攪拌を止めて二層として下層の有機物をガスクロマトグラフで分析したところ、処理する前と同量の 0.25 重量%の 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールが含まれていた。この時、ガスクロマトグラムには新たな物質は見られなかった。

【0024】

〔比較例 3〕

攪拌機を備えた 300 ml のオートクレーブに 5 重量%の 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールを含むフルオロメチルー 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテル 100 g を入れ、そこへ 119 g の 5 重量%水酸化ナトリウム水溶液を加え、70℃に保ちながら 20 分間攪拌した。水酸化ナトリウム／1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールの当量比は 5 であった。攪拌を止めて二層として下層の有機物をガスクロマトグラフで分析したところ 0.05 重量%の 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールが含まれていた。この時、ガスクロマトグラムには 0.12%に相当する新たなピークが見られた。

【0025】

【発明の効果】

本発明の精製方法では、簡便な方法であるにも拘わらず、他の方法では除去の困難な 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールを含むフルオロメチルー 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテルを医薬品に要求される程度にまで高純度化することができる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

フルオロメチル-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテルに含まれる1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールを除去する。

【解決手段】

塩基性物質／1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールの当量比（「当量」は、「1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールを一塩基酸とした酸塩基当量」をいう。）が1以上の量の塩基性物質を含む塩基性水溶液と接触させる。

【選択図】 なし

【書類名】 職権訂正データ
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 000002200

【住所又は居所】 山口県宇部市大字沖宇部 5 2 5 3 番地

【氏名又は名称】 セントラル硝子株式会社

【代理人】 申請人

【識別番号】 100108671

【住所又は居所】 神奈川県横浜市中区長者町 5 丁目 7 5 番 1 号 スク
エア長者町 4 2 2 号

【氏名又は名称】 西 義之

特願平 10-051096

出願人履歴情報

識別番号 [000002200]

1. 変更年月日 1990年 8月24日

[変更理由] 新規登録

住 所 山口県宇部市大字沖宇部5253番地

氏 名 セントラル硝子株式会社